

539,021

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 7 月 1 日 (01.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/054619 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 47/02,
47/12, 47/38, 9/16, 9/20, 9/48, 31/4422

会社内 Hiroshima (JP). 白石 澄廣 (SHIRAISHI, Sumihiro) [JP/JP]; 〒739-1195 広島県 高田郡 甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内 Hiroshima (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016100

(74) 代理人: 棚井 澄雄, 外 (TANAI, Sumio et al.); 〒104-8453 東京都中央区八重洲 2 丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 16 日 (16.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-365323
2002 年 12 月 17 日 (17.12.2002) JP
特願 2003-185232 2003 年 6 月 27 日 (27.06.2003) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 湧永製薬株式会社 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒532-0003 大阪府 大阪市 淀川区 宮原 4 丁目 5 番 3 6 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂田 祐幸 (SAKATA, Yuko) [JP/JP]; 〒739-1195 広島県 高田郡 甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内 Hiroshima (JP). 市河 誠 (ICHIKAWA, Makoto) [JP/JP]; 〒739-1195 広島県 高田郡 甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: LIGHT-BLOCKING AGENT AND FILM-FORMING COMPOSITION

(54) 発明の名称: 遮光剤及び皮膜組成物

(57) Abstract: It is intended to provide a light-blocking agent whereby peeling and powdery finishing on the surface of a preparation due to light or UV rays can be inhibited, the gloss of the preparation surface can be improved and the appearance of the preparation can be kept for a long time without worsening the stability or qualities of the preparation (for example, a drug), and a film-forming composition, etc. containing the same. The above light-blocking agent contains a calcium-containing compound, while the above film-forming composition contains such a light-blocking agent containing a calcium-containing compound together with a film base. It is also intended to provide a preparation and a capsule coated with the above light-blocking agent, the above film-forming composition or both of them.

(57) 要約: 光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長時間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を損なうことのない遮光剤及びこれを含む皮膜組成物等を提供する。かかる遮光剤は、カルシウム含有化合物を含むものであり、かかる皮膜組成物は、カルシウム含有化合物を含む遮光剤と皮膜基剤とを含むものである。さらに、本発明は、上記遮光剤又は上記皮膜組成物のいずれか又はその両方で被覆された製剤・カプセルを提供するものである。

WO 2004/054619 A1

明 細 書

遮光剤及び皮膜組成物

技 術 分 野

本発明は、光や紫外線による製剤表面の皮膜層の剥離や白浮き現象を抑制し、医薬品製剤等の安定性や品質を長期間維持することができる新規遮光剤、皮膜組成物及びこれを用いた製剤・カプセルに関する。

本出願は、日本国特許出願基礎出願 2 0 0 2 - 3 6 5 3 2 3 号及び 2 0 0 3 - 1 8 5 2 3 2 号を基礎としており、その内容を本明細書に組み込む。

背 景 技 術

医薬品あるいは健康食品、食品及び化粧品製剤の配合成分の中には、光や酸素、水分（湿度）に対して不安定であったり、不快臭や苦味又は刺激などを有するものがある。そこで、安定性の確保またはこれらをマスキングする目的で、遮光剤を含む皮膜組成物で被覆することによりこれらの問題点の解決が図られてきた。

遮光剤としては種々のものが用いられているが、もっともよく用いられているのは酸化チタンであり、安全性が高く医薬品、化粧品分野で古くから用いられてきた。しかし、医薬品等として配合される成分の中には、酸化チタンにより安定性が損なわれるもの、あるいは紫外線により酸化チタンから発生したラジカルのため成分分解が促進されるものもあり、商品の品質を維持することができない、等の問題点があった。また、酸化チタン含有皮膜組成物で被覆された製剤は、光（紫外線）照射により、経時的に皮膜の剥離あるいは白浮き現象が生じる場合がある。その結果、コーティング状態を保つことが困難となり、外観が損なわれたり、あるいは光や酸素、水分により中の成分が分解され、結果として医薬品製剤等で期待され得る効果が発揮されないなどの問題も懸念される。

これらの問題を解決するために種々の検討がなされており、例えば紫外線によりフリーラジカルを発生する遮光剤（酸化チタン等）とラジカル消去剤が配合された被覆剤で被覆された医薬製剤が検討されている（例えば、特開平 1 1 - 1 4

7819号公報参照)。また、薬物をタルク及び／又は硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆した製剤についても検討がなされている(例えば、特開2002-212104号公報参照)。

しかし、これらの技術は上記問題点を解決するに到っていない。また、酸化チタンをはじめこれらの基剤は、いずれも水、有機溶媒に対し不溶性のため被覆液の調製が煩雑である(微粒子懸濁溶液の調製及び微粒子沈降に伴う溶液の不均一化)。さらに、懸濁液をスプレーするため錠剤表面の凹凸、皮膜強度の低下を防ぐことができなかつたり、または製造中に噴霧ノズルの詰まり、あるいはノズル先端に固形物の積層により生じる液垂れ等の被覆工程トラブルを引き起こす等の問題点を有することから、新しい遮光剤および皮膜組成物の開発が望まれている。

発明の開示

従って本発明の目的は、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長期間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を長期間維持することができる遮光剤、皮膜組成物及びこれを用いた製剤・カプセルを提供するものである。

本発明者らは鋭意研究を重ね検討を行った結果、新規遮光剤としてカルシウム含有化合物を用いれば、医薬品製剤等の安定性や品質を長期間維持することができ、また、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象が抑制された製剤が得られることを見出した。また、カルシウム含有化合物と皮膜基剤とを含んでなることを特徴とする皮膜組成物であれば上記と同様の効果が得られることを見出した。

ここで、本発明において、カルシウム含有化合物とは、カルシウム塩、水酸化カルシウム、酸化カルシウム、ドロマイトやハイドロキシアパタイト等のカルシウム錯体、その他のカルシウム元素を含む化合物をいう。

即ち本発明の第一の発明は、カルシウム含有化合物を含有する遮光剤を提供するものである。

また本発明の第二の発明は、カルシウム含有化合物と皮膜基剤を含有する皮膜組成物を提供するものである。

さらに本発明の第三の発明は、カルシウム含有化合物を含有する上記遮光剤又は上記皮膜組成物により被覆された製剤を提供するものである。

さらに本発明の第四の発明は、第二の発明に係る皮膜組成物を含有するカプセルを提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明に係る遮光剤は、カルシウム含有化合物を1種以上含有するものである。本発明で用いられるカルシウム含有化合物としては、カルシウム塩、水酸化カルシウム、酸化カルシウム及びカルシウム錯体（例えばドロマイト（ $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ ）やハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ））等が挙げられる。また、本発明に係る遮光剤や皮膜組成物等においては、リュウコツ（リュウコツは古代の大型脊椎動物の骨格の化石で生薬として使用）、セッコウ（天然の含水硫酸カルシウムで生薬として使用）等の鉱物由来のカルシウム含有化合物を含有する組成物、ボレイ（蠣殻、イタボガキ科（Osteridae）のカキ *Ostrea gigas* Thunberg の貝がらで生薬として使用）、サンゴカルシウム（サンゴ由来）、牛骨粉、魚骨粉、貝殻粉末、卵殻等の天然物由来のカルシウム含有化合物を含有する組成物及びこれら組成物の焼成物をそのままあるいは精製して使用することもできる。

本発明に用いられるカルシウム含有化合物としては、カルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を用いることが好ましく、特にカルシウム塩を用いることが好ましい。

本発明で用いられるカルシウム塩は、無機カルシウム塩、有機カルシウム塩のいずれも使用することができるが、水、有機溶媒、水と有機溶媒（特にアルコール）との混合液またはこれらの溶媒に皮膜基剤を加えた溶液に対し、ほとんど溶解すれば特に制限されないが、水溶性のものがより好ましい。

本発明で用いられる無機カルシウム塩としては、フッ化カルシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、硫酸水素カルシウム及び硝酸カルシウム

ム等が挙げられるが、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、硝酸カルシウムが好ましく、特に塩化カルシウムが好ましい。無機カルシウム塩の品質については特に制限はないが、純度としては70%以上のものが好ましく、より好ましくは80%以上のものであり、特に好ましくは90%以上のものである。

本発明で用いられる有機カルシウム塩としては、酢酸カルシウム、クエン酸カルシウム、酒石酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、コハク酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、糖酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、乳酸カルシウム等が挙げられるが、特に乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウムが好ましい。ここで、糖酸とは、アルドースからアルデヒド基の形式的酸化によって得られるカルボン酸のことをいい、糖酸カルシウムとは、糖酸のカルシウム塩のことをいう。有機カルシウム塩の品質について特に制限はないが、純度としては70%以上のものが好ましく、より好ましくは80%以上のものであり、特に好ましくは90%以上のものである。

本発明の第二の発明の皮膜組成物は、かかる1種以上のカルシウム含有化合物と1種以上の皮膜基剤とを含んでなるものである。本発明の第二の発明の皮膜組成物は、フィルム形成性が良い、フィルムが強靱で柔軟であること、人体に無害である、臭気がない、化学的に不活性である等の皮膜組成物に必要な一般的性質を保持し、かつ製剤表面の皮膜層の剥離や白浮き現象を抑制する、という長所を有するものである。さらに本発明の皮膜組成物は、カルシウム含有化合物及び皮膜基剤が共に同質の溶媒に溶解すれば（例えば、カルシウム含有化合物及び皮膜基剤が共に水溶性であれば）、溶媒に添加した場合、従来技術の酸化チタン含有皮膜組成物と異なり懸濁状態ではなく溶液状態であることから、調製が容易であり、コーティング工程トラブルを回避することが可能であり、かつ、コーティング時の作業性に優れている。また、特殊な添加剤を加えることなく、光沢性に優れた白色の皮膜を形成することができる。

本発明に用いられる皮膜基剤としては、特に制限はないが、通常一般公知のものが使用され、例えば、1) 水溶性皮膜基剤：メチルセルロース、エチルセルロ

ース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE（オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社）、ポリビニルピロリドン等の合成高分子、プルラン、カラギーナン（海藻（紅藻スギノリ目）より抽出される増粘ゲル化用の高分子多糖類）、ヘミロース（植物に含まれている多糖類）、アルギン酸、マンニトール等の多糖類、ショ糖等の二糖類、グルコース等の単糖類、ソルビット等の糖アルコール、ゼラチン、2）徐放性皮膜基剤：メチルセルロース、エチルセルロース等のセルロース系高分子、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液（オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社）等のアクリル酸系高分子、3）腸溶性皮膜基剤：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等のセルロース系高分子、メタアクリル酸コポリマーL（オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社）、メタアクリル酸コポリマーLD（オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社）等のアクリル酸系高分子；等が挙げられ、これらは適宜組み合わせで使用することができる。好ましいのは、セルロース系高分子であり、その中で特に好ましいのは、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

なお、本発明において糖類とは、炭水化物中単糖類、二糖類、多糖類の総称をいい、多糖類の中にはセルロース系高分子も含まれるものとする。

皮膜組成物中のカルシウム塩等の含量は皮膜基剤に対し、好ましくは0.1～150質量%、より好ましくは0.5～100質量%、特に好ましくは1～75質量%である。0.1質量%未満では、カルシウム等含有の効果が必ずしも十分でなく、150%超では、カルシウム等の量が多すぎて基剤との相乗効果が必ずしも十分に発揮されない。

本発明の皮膜組成物は、基本的には遮光剤と皮膜基剤からなるが、必要に応じて種々の添加剤を加えることができ、例えば、可塑剤；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン類、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセリ

ド、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、クエン酸トリエチル等、香料；レモン油、オレンジ、d 1-または1-メントール等、その他一般的に使用されている添加剤が挙げられる。

本発明の遮光剤又は皮膜組成物を用いて製剤を被覆することにより、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長期間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を長期間維持できる遮光剤、皮膜組成物及びこれを用いた製剤・カプセルを得ることができる。また、これら4者に対しては、必要に応じて着色剤を加えることができ、着色剤としては一般公知のものが使用できるが、例えば、酸化鉄、 β -カロチン、クロロフィル、水溶性食用タール色素等、黄色4号アルミニウムレーキ等が挙げられる。

本発明では、皮膜組成物に対し必要に応じて適宜ラジカル消去剤を配合することができる。使用されるラジカル消去剤は、特に制限されないが、一般公知のものが使用できる。例えば、 β -カロチン、ビタミンC類；アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム等、ビタミンE類；d- α -トコフェロール、酢酸d 1- α -トコフェロール等、亜硫酸塩；亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム等、アミノ酸類；システイン等が挙げられ、適宜組み合わせ使用することができる。

本発明の第一の発明の新規遮光剤は、粉状、顆粒状、固形状、分散液状、溶液状等のいずれの形態でもよい。

本発明の第二の発明の皮膜組成物は、粉状、顆粒状、固形状、分散液状、溶液状等のいずれの形態でもよい。本発明の第二の発明の皮膜組成物の製造方法は、特に制限されないが、一般公知の方法により製造することができる。例えば、カルシウム含有化合物と皮膜基剤、そして必要に応じて添加物を添加した後、混合することにより製造するか、あるいは溶媒に添加し、必要に応じて溶媒を除去する方法等によって製造することができる。製造において使用される溶媒としては、水あるいはメチルアルコール、エチルアルコール等のアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン等のケトン類などの有機溶

媒あるいはこれらの混合液などが挙げられるが、好ましくは、水、メチルアルコール、エチルアルコールおよびこれらの混合液が挙げられる。

本発明の遮光剤又は皮膜組成物で製剤を被覆する方法は、特に制限されないが、通常一般公知の方法により被覆することができる。例えば、スプレーコーティング法やパンコーティング法・転動コーティング法等が挙げられ、特にスプレーコーティング法が好ましい。ここで、スプレーコーティング法とは、例えばカルシウム含有化合物と皮膜基剤等を水に溶解したコーティング溶液を（ハイコーター、フローコーター等のコーティング機器を用いて）錠剤及び顆粒剤に噴霧、乾燥して被覆する方法である。なお、本発明の製剤の剤形としては、例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、細粒剤およびカプセル剤等が挙げられ、特に錠剤、顆粒剤が好ましい。また、本発明において用いられるカプセルとしては、硬カプセル、軟カプセル等があげられるが、特に硬カプセルが好ましい。

皮膜組成物の使用量はこれらの剤形にあわせて決定することができる。例えば、錠剤であれば錠剤重量部に対して3～15重量%被覆すればよい。これらの製剤には、医薬品、化粧品、健康食品等の有効成分の他に、必要に応じて例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、矯味剤、防腐剤、香料、着色剤、吸着剤、湿潤剤、崩壊遅延剤等の一般的な添加物を添加することができる。

本発明においては、製剤を遮光剤や皮膜組成物で被覆したものを上述のカプセルに充填する他、カプセル自体が本発明に係る皮膜組成物を含有するものとしてもよい。この場合、カプセル自体が遮光性を有するので、結果として、カプセル内部の製剤の安定性や品質を長期間維持することができる等の効果を得ることができる。

本発明に係るカプセルの製造方法としては一般公知の方法が挙げられるが、以下にその一例を示す。即ち、精製水にヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）15～30重量部を攪拌しながら溶解し、更に乳酸カルシウム4～10重量部を加えて無色透明な浸漬液を調製し、この浸漬液にステンレス製の成型ピンを漬ける。次いで、その成型ピンを回転させながら乾燥させ、成型ピンに付着したHPMC部分を切断することにより製造することができる。

本発明の実施に係る遮光剤はカルシウム塩等のカルシウム含有化合物を含有し、本発明の実施に係る皮膜組成物はカルシウム含有化合物とセルロース系高分子に例示される皮膜基剤を含有し、本発明の実施に係る製剤は上記遮光剤や皮膜組成物で被覆され、本発明の実施に係るカプセルは上記皮膜組成物を含有している。

そして、本発明の実施に係る皮膜組成物においては、適宜、可塑剤、香料などが加えられ、本発明の実施に係る製剤においては、適宜、賦形剤等の一般的な添加物が加えられている。

こうした構成をとることにより、本発明の実施に係る遮光剤、皮膜組成物及びこれらのいずれか又は両方を用いた製剤・カプセルは、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長時間維持することができ、良好な崩壊性を保持し、かつ、医薬品製剤等の安定性や品質を、特に、光、酸素、水分（湿度）といった要因に対して、長期間維持することができるという効果を奏するものである。

さらに本発明の皮膜組成物は、カルシウム含有化合物及び皮膜基剤が共に同質の溶媒に溶解すれば（例えば、カルシウム含有化合物及び皮膜基剤が共に水溶性であれば）、溶媒に添加した場合、従来技術の酸化チタン含有皮膜組成物と異なり懸濁状態ではなく溶液状態であることから、調製が容易であり、コーティング工程トラブルを回避することが可能であり、かつ、コーティング時の作業性に優れている。また、特殊な添加剤を加えることなく、光沢性に優れた白色の皮膜を形成することができる。

実施例

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験例 1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC ; 信越化学製) 8 質量% の水溶液に乳酸カルシウムを加えて乳酸カルシウム 0.1~6 質量% の無色澄明な混合溶液を調製した。この溶液をガラス板上にキャストし、60℃で 10 時間乾燥して厚さ 0.1mm の皮膜を製造した。これらの皮膜の色調、光沢性を目視により観察した。結果を表 1 に示す。なお、乳酸カルシウム無添加の場合をコントロールとして記載

した。また 8 質量%の HPMC 水溶液に塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム及び塩化マグネシウムを加え、いずれも 2 質量%の無色澄明な混合溶液を調製し、同様にしてキャストイング皮膜を製造した。これらの皮膜の色調、光沢性を目視により観察した。結果を表 2 に示す。

表 1

| 乳酸カルシウムの添加濃度 (対皮膜基剤質量%) | 皮膜の色調 | 光沢性 |
|-------------------------|-------|-----|
| 0 質量% (0%) | 無色透明 | ++ |
| 0.1 質量% (1.25%) | 白色 | ++ |
| 0.5 質量% (6.25%) | 白色 | ++ |
| 1 質量% (12.5%) | 白色 | ++ |
| 2 質量% (25%) | 白色 | ++ |
| 3 質量% (37.5%) | 白色 | ++ |
| 4 質量% (50%) | 白色 | ++ |
| 5 質量% (62.5%) | 白色 | ++ |
| 6 質量% (75%) | 白色 | ++ |

光沢性：++；優れている、+；やや優れている、-；光沢なし

表 2

| 塩の種類 | 皮膜の色調 | 光沢性 |
|------------|-------|-----|
| 塩化カルシウム | 白色 | ++ |
| グルコン酸カルシウム | 白色 | ++ |
| 塩化マグネシウム | 無色透明 | ++ |

光沢性：++；優れている、+；やや優れている、-；光沢なし

以上の結果より、乳酸カルシウム、塩化カルシウム及びグルコン酸カルシウムを加えたキャストイング皮膜は、いずれも光沢性に優れた白色を呈し遮光性を有

すると考えられるが、塩化マグネシウム及び HPMC 単独のキャストイング皮膜は無色透明であり、遮光性を有さないと考えられる。

試験例 2

ポリビニルピロリドン 0.1kg とニフェジピン 0.1kg をエタノール 1L に溶解した後、この溶液を乳糖 0.3kg、微結晶セルロース 0.15kg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 0.4kg 及びカルメロースカルシウム 0.14kg の混合末に添加して練合した。練合物を 60℃で 24 時間乾燥して 30 メッシュの篩いで篩過した後、篩過品 1kg にステアリン酸マグネシウム 8g を加えて混合し、打錠機（クリンプレ 19K、菊水製作所製）で径 7mm、重量 120mg のニフェジピン錠剤を製造した。

HPMC 160g を精製水 1780g に溶解し、更に乳酸カルシウム 40g とポリエチレングリコール(PEG6000) 20g を加えて無色澄明なコーティング液を調製した。

このコーティング液をドリアコーター（DRC-200、パウレック社製）を用いてニフェジピン錠に噴霧コーティングして皮膜量 8% の白色フィルム錠を製造した。

また、HPMC 160g を精製水 1780g に溶解し、酸化チタン 40g と PEG6000 20g を加えて白色懸濁のコーティング液を調製した。この液を用いて同様にニフェジピンの白色フィルム錠（皮膜量 8%）を製造した。これらの皮膜の色調、光沢性を目視により観察した。結果を表 3 に示す。

表 3

| 錠剤の種類 | 外観 | 表面の光沢性 | 崩壊時間 (分) |
|----------------|----|--------|-------------|
| 素錠 | 黄色 | 光沢なし | 1～1.5 |
| 乳酸カルシウム配合フィルム錠 | 白色 | 優れている | 3～3.5 |
| 酸化チタン配合フィルム錠 | 白色 | 凹凸あり | 3～3.5 |

以上の結果より、乳酸カルシウム配合フィルム錠は、従来技術である酸化チタン配合フィルム錠と比較して、同等の崩壊性を有しかつ錠剤表面の光沢性に優れていることが示された。

試験例 3

25℃-RH50%の恒温、恒湿条件下において試験例2で得られた各フィルム錠及び素錠に紫外線を照射し ($700\text{mW}/\text{cm}^2$)、経時的に錠剤の外観変化及びニフェジピン含量を測定した。結果を表4に示す。ニフェジピンの定量は、HPLC (LC-10A、島津製作所製) を用いて下記の条件で実施した。

カラム; YMC-Pack ODS-A ($150 \times 4.6\text{mmID}$)、移動相; アセトニトリル: メタノール: 水 (1:1:2)、流速; $0.9\text{ml}/\text{min}$ 、測定波長; 254nm 、

表 4

| 錠剤の種類 | 照射0日目 | | 照射3日目 | | 照射5日目 | | 照射15日目 | |
|--------------|-------|-----|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | 含量 | 外観 | 含量 | 外観 | 含量 | 外観 | 含量 | 外観 |
| 素錠 | 100% | 淡黄色 | 90.6 % | 黄色 | 86.3 % | 淡褐色 | 85.4 % | 淡褐色 |
| 乳酸カルシウムフィルム錠 | 100% | 白色 | 96.7 % | 白色(変 化なし) | 94.2 % | 白色(変 化なし) | 93.0 % | 白色(変 化なし) |
| 酸化チタンフィルム錠 | 100% | 白色 | 92.3 % | 白色(変 化なし) | 91.4 % | 変化なし | 88.3 % | 白浮現象、亀裂発生 |

以上の結果より、乳酸カルシウム錠では、従来技術である酸化チタン配合フィルム錠が有する紫外線照射による白浮き現象や錠剤表面の亀裂が生じる、という問題点が改善され、また、ニフェジピン含量の保持もより良好であることが示された。

産業上の利用可能性

本発明の遮光剤、皮膜組成物及びこれらのいずれか又は両方を用いた製剤・カプセルは、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長時間維持することができ、良好な崩壊性を保持し、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を、特に光、酸素、水分（湿度）といった要因に対し、長期間維持することができるという効果を奏するものである。

請求の範囲

1. カルシウム含有化合物を含有する遮光剤。
2. 請求項 1 記載の遮光剤であって、該カルシウム含有化合物が、カルシウム塩、水酸化カルシウム、酸化カルシウム及びカルシウム錯体から選択された 1 種以上である遮光剤。
3. 請求項 1 又は請求項 2 記載の遮光剤であって、該カルシウム含有化合物が、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム及び硝酸カルシウムから選択された 1 種以上である遮光剤。
4. 請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の遮光剤であって、該カルシウム含有化合物が、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウムから選択された 1 種以上である遮光剤。
5. カルシウム含有化合物と皮膜基剤とを含有する皮膜組成物。
6. 請求項 5 記載の皮膜組成物であって、該カルシウム含有化合物が、カルシウム塩、水酸化カルシウム、酸化カルシウム及びカルシウム錯体から選択された 1 種以上である皮膜組成物。
7. 請求項 5 又は請求項 6 記載の皮膜組成物であって、該カルシウム含有化合物が、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の遮光剤である皮膜組成物。
8. 請求項 5 ～ 7 のいずれか 1 項記載の皮膜組成物であって、該皮膜基剤が水溶性のものである皮膜組成物。

9. 請求項5～8のいずれか1項記載の皮膜組成物であって、該皮膜基剤が糖類である皮膜組成物。
10. 請求項5～9のいずれか1項記載の皮膜組成物であって、該皮膜基剤がセルロース系高分子である皮膜組成物。
11. 請求項5～10のいずれか1項記載の皮膜組成物であって、該皮膜基剤がメチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択された1種以上である皮膜組成物。
12. 請求項5～9のいずれか1項記載の皮膜組成物であって、該皮膜基剤がセルロース系高分子以外の多糖類である皮膜組成物。
13. 請求項5～9及び請求項12のいずれか1項記載の皮膜組成物であって、該皮膜基剤がプルラン、ガラギーナン、ヘミロース、アルギン酸から選択された1種以上である皮膜組成物。
14. 請求項5～13のいずれか1項記載の皮膜組成物であって、該皮膜組成物中に該皮膜基剤に対し0.1～150質量%のカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上が含まれる皮膜組成物。
15. 請求項5～14のいずれか1項記載の皮膜組成物で被覆されている製剤。
16. 請求項15記載の製剤であって、該製剤が錠剤、顆粒剤又はカプセル剤である製剤。
17. 請求項15又は請求項16記載の製剤であって、スプレーコーティング法で被覆されている製剤。

18. 請求項5～14のいずれか1項記載の皮膜組成物を含有するカプセル。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K47/02, 47/12, 47/38, 9/16, 9/20, 9/48, 31/4422

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K47/02, 47/12, 47/38, 9/16, 9/20, 9/48, 31/4422

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1940-1996 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-1996 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-1992 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2003 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 01/40182 A2 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 June, 2001 (07.06.01), Page 22, lines 14 to 17; page 24, line 5 to page 25, line 12 & JP 2003-515587 A | 1-3, 5-18 |
| X | US 2002/44970 A1 (Toshio TAKEUCHI), 18 April, 2002 (18.04.02), Claim 1; Par. No. [0014]; examples & JP 2002-68965 A & CA 2336432 A1 | 1-3, 5-18 |
| X | JP 4-235914 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 25 August, 1992 (25.08.92), Claims 1 to 2; Par. No. [0012]; example 1 (Family: none) | 1-2, 5-12, 14-18 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
02 February, 2004 (02.02.04)

Date of mailing of the international search report
17 February, 2004 (17.02.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/16100

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---------------------------|
| P,X | WO 02/100381 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 19 December, 2002 (19.12.02), Page 5, lines 8 to 14; page 13, line 24 to page 14, line 8; page 15, line 20 to page 16, line 6 & JP 2003-55197 A | 1-3, 5-8, 10-12, 14-18 |
| P,X | JP 2003-300872 A (SSP Co., Ltd.), 21 October, 2003 (21.10.03), Claims 1 to 4 (Family: none) | 1-2, 5-8, 10-12, 14-18 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/02, 47/12, 47/38, 9/16, 9/20, 9/48, 31/4422

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/02, 47/12, 47/38, 9/16, 9/20, 9/48, 31/4422

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 01/40182 A2 (DAINIPPON PHARMACUTICAL CO., LTD.) 2001. 06. 07, 第22頁第14~17行, 第24頁第5行~第25頁第12行 & JP 2003-515587 A | 1-3, 5-18 |
| X | US 2002/44970 A1 (Toshio Takeuchi) 2002. 04. 18, 請求項1, 【0014】, 実施例 & JP 2002-68965 A & CA 2336432 A1 | 1-3, 5-18 |
| X | JP 4-235914 A (協和発酵工業株式会社) | 1-2, 5-12, 14- |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 02. 2004

国際調査報告の発送日

17. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|----------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| | 1992. 08. 25, 請求項1-2, 【0012】, 実施例1 (ファミリーなし) | 18 |
| PX | WO 02/100381 A1 (田辺製薬株式会社) 2002. 12. 19, 第5頁第8~14行, 第13頁第24行~ 第14頁第8行, 第15頁第20行~第16頁第6行 & JP 2003-55197 A | 1-3, 5-8, 10-1 2, 14-18 |
| PX | JP 2003-300872 A (エスエス製薬株式会社) 2003. 10. 21, 請求項1-4 (ファミリーなし) | 1-2, 5-8, 10-1 2, 14-18 |